Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. B u r g e r

Die Ergebnisse der Uteruskarzinomtherapie an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg von 1945 bis 1950 mit einer Diskussion über das Oberflächenkarzinom

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maria Danner

aus Neustadt/Weinstrasse

Würzburg 1957

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. B u r g e r

Die Ergebnisse der Uteruskarzinomtherapie an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg von 1945 bis 1950 mit einer Diskussion über das Oberflächenkarzinom

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Maria Danner

aus Neustadt/Weinstrasse

Würzburg 1957

Referent: Professor Dr.med. K. B u r g e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:
20. März. 1967.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
A. Ergebnisse der Uteruskarzinomtherapie 1945 bis 1950	
I. Häufigkeit der Uteruskarzinome	2
II. Gruppeneinteilung	2
III. Behandlungsmethoden	3
IV. Behandlungsresultate der operierten Uteruskarzinome	5
V. Heilungsergebnisse	7
B. Das Oberflächenkarzinom	
I. Geschichtlicher Rückblick	10
II. Histologie	11
III. Diskussion	
1. Das Oberflächenkarzinom	12
2. Das Mikrokarzinom	20
3. Verlaufsmöglichkeiten des Oberflächenkarzinoms	21
4. Diagnose	23
5. Therapie	25
Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	31

Die Ergebnisse der Uteruskarzinomtherapie an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg von 1945 bis 1950 mit einer Diskussion über das Oberflächenkarzinom

E i n l e i t u n g

In den letzten Jahren beteiligte sich die Universitäts-Frauenklinik Würzburg am "Annual report on the results of treatment in carcinoma of the uterine cervix". Auch für den Zeitraum 1945 bis 1950 wird über die Behandlungsergebnisse der Uteruskarzinome zu berichten sein. In der vorliegenden Arbeit soll diese Statistik zusammengefasst in den wesentlichen Punkten dargestellt werden.

Der zweite Teil der Arbeit enthält eine Gegenüberstellung der verschiedenen Auffassungen zur Frage des Oberflächenkarzinoms des Collum uteri, die gegenwärtig zu einer lebhaften Diskussion geführt hat.

A. Ergebnisse der Uteruskarzinomtherapie 1945 bis 1950

Die Statistik enthält nur diejenigen Karzinome, welche ausschliesslich in der Würzburger Klinik behandelt wurden. Es sind also solche Patientinnen nicht miterfasst, die ausserhalb anbehandelt und nur zur Nachbestrahlung überwiesen wurden. Ebenso blieben Rezidivbehandlungen unberücksichtigt.

Viele Patientinnen stehen in regelmässiger Verbindung mit der Klinik. Die einzelnen Kontrollen sind karteimässig erfasst. Entsprechend den erhobenen Befunden werden die zeitlichen Abstände der Untersuchungen festgelegt. Über das Schicksal derjenigen Patientinnen, die sich trotz Mahnung nicht zu einer laufenden Überwachung bereitfinden, erhielten wir durch die Einwohnermeldeämter bzw. die Hausärzte Auskunft.

I. Häufigkeit der Uteruskarzinome

Im Zeitraum vom 1. Januar 1945 bis 31. Dezember 1950 gelangten an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg insgesamt 583 Uteruskarzinome zur Beobachtung, und zwar 479 Collumkarzinome und 104 Corpuskarzinome, die sich auf die einzelnen Jahre wie folgt verteilen:

Tab. 1

Jahr	Collum-Ca	Corpus-Ca
1945	81	15
1946	107	20
1947	65	10
1948	50	7
1949	75	20
1950	101	32
zus.	479	104

Beide Karzinomarten stehen in einem Verhältnis von 4,6 : 1. Die Diagnose wurde in allen Fällen histologisch gesichert.

II. Gruppeneinteilung

a) Collumkarzinome

Von den 479 Collumkarzinomen gehören zur

Gruppe	I	143	Fälle	=	29,85 %	der Gesamtzahl
"	II	180	"	=	37,58 %	" "
"	III	147	"	=	30,69 %	" "
"	IV	9	"	=	1,88 %	" "

Dabei umfasst nach internationaler Festlegung Gruppe I diejenigen Karzinome, die auf das Collum uteri beschränkt sind, während in Gruppe II bereits eine Infiltration der Parametrien vorliegt. Hat die Infiltration die Beckenwand erreicht, spricht man von Gruppe III. Unter Gruppe IV

werden solche Tumoren eingeordnet, die in ihrem Wachstum bereits auf Nachbarorgane übergegriffen haben, bzw. Fernmetastasen aufweisen.

Während im vorhergehenden Berichtszeitraum (1944-1949) die meisten Fälle der Gruppe III, inoperabel, zugeordnet werden mussten, ist nunmehr Gruppe II zahlenmässig am stärksten. Immerhin sind 32,57 % der Frauen bei Klinikaufnahme bereits als inoperabel anzusehen.

b) Corpuskarzinome

Sie teilen sich auf in

Gruppe I mit 90 Fällen = 86,54 % der Gesamtzahl u.
Gruppe II mit 14 Fällen = 13,46 % der Gesamtzahl.

Die Karzinome der Gruppe I sind in ihrem Wachstum auf den Uterus beschränkt, Gruppe II greift darüber hinaus.

III. Behandlungsmethoden

An der hiesigen Klinik wird die radikale Entfernung der operablen Tumoren auf abdominalem oder vaginalem Wege mit anschliessender Röntgenbestrahlung als günstigste Behandlungsweise angesehen. Die erzielten Erfolge rechtfertigen dieses Vorgehen. Ist jedoch die Möglichkeit einer Operation nicht mehr gegeben, sei es, dass es sich um Fälle der Gruppe III oder IV bzw. Gruppe II des Corpuskarzinoms handelt, sei es, dass internistische Gründe vorliegen oder mit Rücksicht auf das Alter von einer Operation abgesehen werden muss, dann tritt die kombinierte Radium-Röntgenbehandlung in ihr Recht. Daher ist es zu verstehen, dass nicht alle Karzinome, die der Gruppe I bzw. II zuzurechnen sind, auch einer Operation zugeführt wurden.

In der folgenden Tabelle sind die Operationszahlen des Collumkarzinoms angegeben, wie sie auf die verschiedenen Altersstufen und Gruppen entfallen.

Tab. 2

Alter	Anzahl d.Pat.	Abdominal Gr. I	Abdominal Gr.II	Vaginal Gr. I	Vaginal Gr. II
2o-3o	11	3	3	3	2
3o-4o	48	11	1o	19	8
4o-5o	61	16	15	18	12
üb.5o	32	5	8	9	1o
zus.	152	35	36	49	32

Von den insgesamt 479 Patientinnen wurden 152 operiert = 31,73%. In 71 Fällen wurde die abdominale, in 81 Fällen die vaginale Radikaloperation angewandt.

Die Operationshäufigkeit in den einzelnen Jahren stellt sich wie folgt dar:

1945	7	operativ	behandelte	Collumkarzinome	= 8,65 %
1946	27	"	"	"	= 25,23 %
1947	33	"	"	"	= 5o,76 %
1948	3o	"	"	"	= 6o,oo %
1949	23	"	"	"	= 3o,66 %
195o	32	"	"	"	= 31,68 %

Die Aufstellung der operierten Corpuskarzinome unter Berücksichtigung der Alterszugehörigkeit enthält nachstehende Tabelle:

Tab. 3

Alter d.Pat.	operiert
3o-4o	1
4o-5o	2o
üb.5o	27
zus.	48

In der Berichtszeit wurden 1o4 Corpuskarzinome festgestellt. Die 48 operierten Patientinnen entsprechen somit 46,15 % der Gesamtzahl.

Die Jahresverteilung und Operationshäufigkeit ergibt:

1945	4	operativ behandelte Corpuskarzinome	=	26,6 %
1946	9	" " "	=	45,o %
1947	8	" " "	=	8o,o %
1948	6	" " "	=	85,o %
1949	11	" " "	=	55,o %
195o	1o	" " "	=	31,25 %

IV. Behandlungsresultate der operierten Uteruskarzinome

Die relative Leistungsziffer

Sie kann sowohl für eine Methode als auch für eine Gruppe berechnet werden und ergibt sich aus der Zahl der behandelten zur Zahl der geheilten Fälle einer Methode bzw. einer Gruppe.

a) relative Leistungsziffer der abdominalen Methode
- Collumkarzinom -

Tab. 4

Jahr	Gruppe I op. Pat.	Gruppe I 5-Jah-resh.	Gruppe II op. Pat.	Gruppe II 5-Jah-resh.	geheilt insges.	relative Leistungsz.
1945	4	1	3	2	3 = 42,8%	56,3 %
1946	18	1o	9	4	14 = 51,8%	
1947	3	3	9	4	7 = 5o,8%	
1948	4	4	5	4	8 = 88,8%	
1949	3	2	1o	5	7 = 53,8%	
195o	3	1	o	o	1 = 33,3%	
zus.	35	21	36	19	4o = 56,3%	

b) relative Leistungsziffer der vaginalen Methode
- Collumkarzinom -

Tab. 5

Jahr	Gruppe I op. Pat.	Gruppe I 5-Jahresh.	Gruppe II op. Pat.	Gruppe II 5-Jahresh.	geheilt insges.	relative Leistungsz.
1945	-	-	-	-	-	
1946	-	-	-	-	-	
1947	8	3	13	6	9 = 42,8%	
1948	15	8	6	2	1o = 47,6%	5o,6 %
1949	5	3	5	4	7 = 7o,o%	
195o	21	11	8	4	15 = 51,7%	
zus.	49	25	32	16	41 = 5o,6%	

Die relative Leistungsziffer der abdominalen Radikaloperation liegt mit 56,3 % etwas höher als die der vaginalen Methode (5o,6 %).

c) relative Leistungsziffer der abdominalen u.vaginalen Methode
- Corpuskarzinom -

Tab. 6

Jahr	abdom. op. Pat.	Operation 5-Jahresh.	rel. Leist. Ziffer	vag. op. Pat.	Operation 5-Jahresh.	rel. Leist. Ziffer
1945	2	2		2	1	
1946	4	3		5	2	
1947	4	2	78,95%	4	4	79,3%
1948	1	o		5	5	
1949	4	4		7	6	
195o	4	4		6	5	
zus.	19	15		29	23	

Das Ergebnis der beiden Operationsmethoden ist beim Corpuskarzinom mit 78,95 % bzw. 79,3 % annähernd gleich.

d) relative Leistungsziffer der Gruppen

1. Collumkarzinome

Gruppe I bei abdominaler Operation 6o,oo %
Gruppe II bei abdominaler Operation 52,78 %

Gruppe I bei vaginaler Operation 51,o2 %
Gruppe II bei vaginaler Operation 5o,oo %

2. Corpuskarzinome

Gruppe I bei abdominaler Operation 78,95 %
Gruppe I bei vaginaler Operation 79,31 %

Die primäre operative Mortalität beim Uteruskarzinom ist seit Übernahme der Klinik durch Professor B u r g e r o,o %.

V. Heilungsergebnisse

1. relative Heilungsziffer

Sie ergibt sich aus dem Verhältnis aller geheilten zu allen beobachteten Fällen einer Gruppe wie folgt:

Collumkarzinome
Tab. 7

Gruppe	Pat.Zahl	5-Jahresh. erreichten	relative Heilungsziffer
I	143	77	53,85 %
II	18o	63	35,oo %
III	147	33	22,45 %
IV	9	o	o,o %

Während im Stadium I die relative Heilungsziffer 53,85 % beträgt, fällt sie in den Gruppen II und III ganz erheblich ab.

Corpuskarzinome
Tab. 8

Gruppe	Pat.Zahl	5-Jahresh. erreichten	relative Heilungsziffer
I	9o	53	58,89 %
II	14	2	14,29 %

Noch stärker ist der Abfall der relativen Heilungsziffer beim Corpuskarzinom; sie sinkt von 58,89 % (Gruppe I) um das Vierfache auf 14,29 % (Gruppe II).

2. Absolute Heilungsziffer

Sie umfasst alle Beobachteten zu den nach fünf Jahren Uberlebenden.

Von den insgesamt 583 beobachteten Uteruskarzinomen der Jahre 1945 bis 195o leben nach fünf Jahren noch 228 symptomfrei, was einer absoluten Heilungsziffer von 39,11 % gleichkommt.

Von den 479 Collumkarzinomen erreichen 173 die Fünfjahresheilung. Sie haben damit eine absolute Heilungsziffer von 36,12 % aufzuweisen, wie dies aus Tabelle 9 zu ersehen ist, die auch die Jahresergebnisse darstellt:

Tab. 9

Jahr	Pat.Zahl	5-Jahresh. erreichten	in %
1945	81	23	28,39
1946	1o7	35	32,71
1947	65	2o	3o,76
1948	5o	17	34,oo
1949	75	32	42,66
195o	1o1	46	45,54
zus.	479	173	36,12

Tabelle 1o bringt die absolute Heilungsziffer für Corpuskarzinome. Von 1o4 Patientinnen erreichen 55 die Fünfjahresheilung, was 52,88 % entspricht.

Tab. 1o

Jahr	Pat.Zahl	5-Jahresh. erreichten	in %
1945	15	5	33,33
1946	2o	6	3o,oo
1947	1o	5	5o,oo
1948	7	6	85,71
1949	2o	13	65,oo
195o	32	2o	62,5o
zus.	1o4	55	52,88

Bei der Errechnung der Heilungsergebnisse blieben die interkurrent verstorbenen, sowie die verschollenen Patientinnen unberücksichtigt, was die Resultate negativ beeinflusst.

B. Das Oberflächenkarzinom

I. Geschichtlicher Rückblick

Es sind fast fünfzig Jahre vergangen, seitdem zum erstenmal in der Literatur die Beschreibung eines Oberflächenkarzinoms der Portio erschien und damit eine Streitfrage ins Leben gerufen wurde, die im Laufe der Jahre immer mehr Beachtung fand und auch heute in der Krebsforschung ein viel diskutiertes Problem darstellt. Dies ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass das Collumkarzinom unter den Genitalkrebsen zahlenmässig an erster Stelle steht und dass durch die Erfassung möglichst früher Stadien bessere Heilungsaussichten zu erwarten sind. Die Klärung der Genese des Oberflächenkarzinoms, die endgültige Entdeckung möglicher Zusammenhänge zwischen den regenerativen Epithelneubildungen einerseits und dem invasiven Karzinom andererseits, würde nicht nur im Hinblick auf das Collumkarzinom einen Fortschritt bedeuten, sondern auch der Krebsforschung im weiteren Sinne neue Wege zeigen.

Es war Schauenstein, der 19o8 ausführlich über ein "atypisches Plattenepithel" berichtete. Bereits ein Jahr später gab Pronai ähnliche Untersuchungsergebnisse über das rein flächenhafte Wachstum eines Collumkarzinoms bekannt. Er glaubt, "dass das Oberflächenepithel in manchen Fällen sich direkt in ein karzinomatöses Epithel umwandelt, worauf dann erst später ein destruktives Tiefenwachstum folgt". 191o veröffentlicht Rubin seine Beobachtungen über drei Fälle von "incipient carcinoma". In den folgenden Jahren arbeiten Schottländer und Kermauner in gleicher Richtung. Sie finden "karzinomatöse Beläge" in der Umgebung von echten Karzinomen und sind deshalb der Ansicht, dass die Malignität eines Epithels auch ohne Invasion festzustellen ist.

Rubin hat sich seinerzeit die Frage vorgelegt: "Welche Epithelveränderungen sind gutartig, welche sind bereits karzinomatös und wann ist von einem atypischen Epithel zu sprechen, dem möglicherweise ein Karzinom folgt?" Die Meinungen der einzelnen Autoren hierzu gehen teilweise sehr weit auseinander und bis

heute konnte keine entscheidende Antwort darauf gegeben werden, da eindeutige Beweise fehlen. Die vielfältigen Auffassungen als Ergebnis jahrelanger Forschungsarbeit ergeben ein wechselvolles Bild, von dem nachstehende Ausführungen einen Eindruck vermitteln wollen.

II. Die Histologie

Die histologische Beschreibung, die wir bei S c h a u e n s t e i n finden, hebt als Hauptkennzeichen hervor: Die Zellen sind in vermehrter Anzahl vorhanden und variieren in Grösse und Form. Die Zellgrenzen sind verwischt. Bei den Zellkernen fällt die Grösse und Hyperchromasie auf. Es finden sich vermehrt Mitosen und Mitosestörungen. Die Schichtung des Epithels fehlt. Häufig ist auch das Stratum basale verschwunden bzw. nur angedeutet.

Dieser Befund hat seine Gültigkeit bis heute behalten, wie uns Arbeiten der letzten Jahre zeigen. D u b r a u s z k y beschreibt ebenfalls unreifes Epithel, wie es beim echten Krebs vorkommt, jedoch ohne Tiefenwucherung, weiterhin unterschiedliche Grösse und Gestalt der Kerne und Zellen, Hyperchromasie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und atypischen Epithelaufbau. Auch andere Autoren umfassen den histologischen Begriff des Oberflächenkarzinoms in gleicher Weise und bestätigen die morphologische Übereinstimmung mit dem Karzinom. D u b r a u s z k y weist darauf hin, dass der Oberflächenbelag infolge geringen Widerstandes in die Ausführungsgänge der Drüsen einwachsen kann und bemerkt dazu, dass dies nicht mit invasivem Wachstum verwechselt werden dürfe, was auch von B a n i e c k i , L i m b u r g und R u n g e festgestellt wird.

In einer 1954 erschienenen Arbeit berichten H a m p e r l , K a u f m a n n und O b e r über Untersuchungen schwangerer Frauen. Sie führten 361 Probeexzisionen von der Portio durch, wobei sich neun Oberflächenkarzinome bzw. Mikrokarzinome (die noch zu besprechen sind) fanden. Die histologischen Befunde gleichen ausnahmslos den ausserhalb der Schwangerschaft diagnostizierten Oberflächenkarzinomen. Es werden "architektonische Unvollkommenheiten" beschrieben, nämlich dichte Lagerung chromatinreicher Zellkerne, fehlende Schichtung und Ausreifung.

Daneben sind unregelmässige Kernformen und Kerngrössen, viele Mitosen und Mitoseanomalien vorhanden. Unter den Mitosestörungen wird besonders die "3-Gruppen-Metaphase" erwähnt, worunter eine klumpenförmige Chromosomenanordnung an den Spindelpolen zu verstehen ist. Wie H a m p e r l dazu ausführt, stammt dieser Name von P a r m e n t i e r und D u s t i n . Beide Untersucher trafen diese Erscheinung zwar beim Oberflächenkarzinom, kaum aber bei Krebsen und niemals bei Sarkomen an. Deshalb glauben sie, dass diese Art der Mitosestörung "die erste durch die Malignität in den Ablauf der Karyokinese hineingetragene Veränderung" darstellt.

Das pathologische Epithel ist im Bereich des äusseren Muttermundes lokalisiert. Da es sich über der Schleimhaut der Zervix ausdehnt, in keinem Falle aber über die physiologische Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel hinausreicht, sprechen H a m p e r l und Mitarbeiter von einem "Fixpunkt". Sie betonen ausdrücklich die Tatsache, dass auch die sonstigen Epithelneubildungen an der nämlichen Stelle anzutreffen sind.

III. D i s k u s s i o n

1. Das Oberflächenkarzinom

Im Jahre 1925 führte H i n s e l m a n n die Kolposkopie in die Gynäkologie ein. Diese neue Untersuchungsmethode hat auch die Frage des Oberflächenkarzinoms gefördert.

Das Kolposkop ermöglicht eine genaue Besichtigung der Portio bei 1o - 2ofacher Vergrösserung. Neben den regenerativen Vorgängen, die sich an der Portio abspielen, konnte H i n s e l m a n n die Leukoplakie beobachten, sowie den erstmals von ihm beschriebenen Leukoplakiegrund und die Felderung festhalten. Für die Vielfalt der histologischen Bilder stellte er ein Schema auf, das sich in "einfach atypisches Epithel" mit den Rubriken I und II und in "gesteigert atypisches Epithel" mit den Rubriken III und IV gliedert. In die Rubriken I und III gehören jeweils die rein oberflächlich wachsenden Veränderungen, während in die Rubriken II a-c und IV a-c diejenigen Veränderungen eingeordnet werden,

die Sprossung nach aussen (a), ins Bindegewebe (b) oder in die Drüsen (c) zeigen. Die Fälle der Gruppe III entsprechen in der Beschreibung dem Oberflächenkarzinom. H i n s e l m a n n wendet aber diese Bezeichnung nicht an, denn er verlangt zur Diagnose "Karzinom" infiltrierendes Wachstum. Deshalb kommt für ihn höchstens der Ausdruck "karzinomähnliches Epithel" in Frage. Leukoplakie, Leukoplakiegrund und Felderung sind "Matrixbezirke", was besagt, dass sich aus ihnen das Portiokarzinom entwickelt. Nach seiner Meinung ist das "einfach atypische Epithel" noch reversibel, das "gesteigert atypische Epithel" muss dagegen obligatorisch in ein Karzinom übergehen. So ist es zu verstehen, dass H i n s e l m a n n diese Veränderungen nicht beobachtet, sondern entfernt. Nachdem sich aber die in Rubrik III einzuordnenden histologischen Befunde meistens nicht gegen die Veränderungen der Gruppe I und II abgrenzen lassen, vertritt H i n s e l m a n n den Standpunkt, dass auch diese gleichfalls zu entfernen sind.

Der Begriff des Karzinoms ist auch nach D ö d e r l e i n an das invasive Wachstum gebunden, denn "auch die grössten Epithelatypien beweisen nicht deren Malignität". Derselben Meinung sind Z i n s e r , K o t t m e i e r und M a r t i u s , die ähnliche Gründe vorbringen.

In gleicher Weise äussert sich M e s t w e r d t . Er geht noch einen Schritt weiter, wenn er behauptet, rein intraepitheliales Wachstum sei nicht bewiesen. Infolgedessen lehnt er den Namen "Oberflächenkarzinom" ab; Wucherungen in Drüsen und Bindegewebe bestünden in allen Fällen. Da er wie H i n s e l m a n n die Karzinomentstehung über das atypische Epithel sieht, macht er den Vorschlag, dessen Bezeichnung "karzinomatöses Epithel" anzuwenden oder den von C a t t a n e o geprägten Ausdruck "epithelio cancerigeno".

Für die Einteilung der pathologischen Bilder sieht M e s t w e r d t nur drei Gruppen vor, nämlich abnormes, unruhiges und atypisches Epithel, wobei die dritte Gruppe mit den Rubriken III und IV von H i n s e l m a n n identisch ist.

Den vorgenannten Autoren tritt Robert M e y e r mit folgenden Überlegungen ganz entschieden entgegen. Die drei Kennzeichen des Krebses sind die Veränderung der Gewebestruktur, die Veränderung der Zellen und die Destruktion. "Im klinischen Krankheitsbild ist die Destruktion der Gewebe mit ihren Folgen das Wichtigste. Wenn hieraus der Schluss gezogen wird, dass die Destruktion der Gewebe zur histologischen Diagnose des Karzinoms gehöre, so ist das ein grober logischer Fehler und schon deshalb diese Forderung (siehe H i n s e l m a n n S. 13) unzulässig." Und weiter: " Wir nehmen die Zeichen der Veränderung wie sie sich bieten und das ist von den genannten Veränderungen sehr oft ein geringer Differenzierungsgrad der Zelle, noch öfters die Veränderung der Gewebsformation und zuweilen die Destruktion der Gewebe."

Es stehen sich somit zwei Meinungen gegenüber. Auf der einen Seite H i n s e l m a n n und seine Anhänger, die den Standpunkt der alten Pathologen vertreten und für die Diagnose "Karzinom" invasives Wachstum voraussetzen, auf der Gegenseite Robert M e y e r mit seiner Lehre, dass von einem Karzinom nicht erst die Rede sein kann, wenn seine sämtlichen Merkmale vorliegen, sondern bereits dann, wenn nur e i n e Veränderung ausgeprägt ist und die Tiefenwucherung fehlt.

Ihm schliesst sich S c h i l l e r an, wenn er in seinen "Untersuchungen zur Entstehung der Geschwülste" darlegt, dass das nichtinvasive atypische Epithel ein echter Krebs und nicht etwa ein Vorstadium desselben sei. Deshalb, so betont er, geht es nicht an, nichtinvasives und invasives atypisches Epithel zu trennen, so wenig eine strenge Trennung zwischen dem metastasierenden und dem noch nicht metastasierenden Krebs zu rechtfertigen wäre. Denn, "da das Einwachsen erfolgt, ohne dass sich der Zellcharakter des oberflächlichen Epithels ändert, müssen wir diesem oberflächlich atypischen Epithel die gleiche pathologische Stellung und den gleichen Namen zubilligen, gleichgültig, ob es zu einem invasiven Wachstum kommt und wann". Somit steht für S c h i l l e r das "präinvasive Stadium" fest.

Auch T r e i t e (1944) verwendet diesen Begriff. Für ihn ist der "nicht infiltrierend wachsende karzinomatöse Oberflächenbelag" das Primärstadium des Karzinoms. Als Beweis für seine

Annahme dient ihm die völlige histologische Übereinstimmung der beiden Epithelien, die Feststellung von karzinomatösen Oberflächenbelägen am Rande von echten Krebsen, weiterhin präinvasive Karzinome, bei denen sich nachträglich am Operationspräparat invasives Wachstum feststellen liess und schliesslich die Beobachtung unbehandelter und behandelter Fälle, in denen sich echte Krebse bzw. Rezidive bildeten. Was die Rezidive behandelter Patientinnen angeht, so ist einer Arbeit von G r a h a m und M e i g s gleichfalls zu entnehmen, dass verschiedene Autoren nach Hysterektomie wegen Oberflächenkarzinoms ein Rezidiv oder einen richtigen Krebs beobachteten.

Bei L i m b u r g finden wir die Kriterien für die Malignität des Oberflächenkarzinoms in ähnlicher Weise zusammengefasst. Einen weiteren Beweis stellen für ihn die Untersuchungen von G l a t t h a a r (Gewebezüchtung) und seine eigenen (anaerobe Glykolyse) dar.

Die weiter oben zitierte Behauptung M e s t w e r d t s , dass ein auf das Epithel beschränktes Wachstum nicht vorkomme, weist er zurück mit dem Hinweis auf die bereits seit langem eindeutig in der Literatur festgehaltenen Befunde dieser Art.

Weiterhin beteiligt sich W e s p i an der Auseinandersetzung. Er hält das Oberflächenkarzinom für eine "ganz besondere Form des Karzinoms", das von den echten Krebsen einerseits und von den nicht karzinomatösen Veränderungen andererseits getrennt werden müsse. Beweisend für die Karzinomnatur scheinen ihm die von T r e i t e und L i m b u r g angeführten Feststellungen.

S t o e c k e l akzeptiert ebenso den Begriff des präinvasiven Karzinoms. Er sieht darin die einzige Möglichkeit, die Karzinome schon in den ersten Anfängen therapeutisch erfassen zu können.

Auch G l a t t h a a r nimmt den Ausdruck Oberflächenkarzinom an, das er seinen Untersuchungen zufolge schon als karzinomatös bezeichnet. Die karzinomatösen Randbeläge, wie sie weiter vorne bei S c h o t t l ä n d e r u. K e r m a u n e r angeführt sind, bezeichnet er als "fast historischen Indizienbeweis" für die Karzinomnatur des Oberflächenkarzinoms.

Seine Einteilung der pathologischen Epithelbefunde basiert auf "zytomorphologischen Kriterien". Eine eigene Rubrik ist für das Oberflächenkarzinom vorgesehen, drei vorausgehende Gruppen sind für abnormes, unruhiges und atypisches Epithel gedacht.

H e l d erkennt dem Oberflächenkarzinom eine Sonderstellung in der Pathologie zu, da sein Epithel aufbaumässig dem karzinomatösen Epithel entspricht, ihm jedoch die Eigenschaft des invasiven Wachstums fehlt. Die mögliche maligne Entartung, die morphologische Übereinstimmung, die gleichen Ergebnisse der Kultur- und Stoffwechselversuche scheinen ihm u.a. ebenso auf eine enge Beziehung zwischen dem Oberflächenkarzinom und dem invasiven Karzinom hinzudeuten, wie die Feststellung, dass bei jüdischen Frauen das Collumkarzinom sechsmal weniger vorkommt, aber auch das Oberflächenkarzinom gleichfalls sechsmal weniger auftritt. Sicher hat diese Frage einen Zusammenhang mit der Zirkumzision, worauf hier nicht näher eingegangen werden soll.

Abschliessend muss noch der Standpunkt der Pathologen, die sich mit der Frage des Oberflächenkarzinoms ebenfalls sehr intensiv befasst haben, in die Diskussion mit einbezogen werden.

F e y r t e r spricht von dem "sog. präinvasiven Oberflächenkarzinom", das er als ein "virtuelles Karzinom" bezeichnet. Seine "reale Malignität" kann früher oder später eintreten, muss aber nicht unbedingt. Ganz im Gegensatz zu H e l d betont F e y r t e r den grossen Unterschied zwischen Oberflächenkarzinom und echtem Krebs, der noch verstärkt wird durch die Erfahrung, dass selbst bei etwaigem Invasivwerden nur selten Formen resultieren, die der Gruppe II oder III des Collumkarzinoms zugezählt werden müssten.

Die pathologischen Veränderungen der Portio teilt er ein in belanglose Wucherungen, verdächtige Wucherungen, Oberflächenkarzinom, Mikrokarzinom, echtes Collumkarzinom.

B a n i e c k i macht den Vorschlag, das präinvasive Frühstadium "karzinomatöses Oberflächenepithel" zu nennen.

B ü c h n e r glaubt, man könne gegenwärtig über die intraepithelialen Veränderungen noch nichts Bestimmtes aussagen. Er selbst stellt die Diagnose karzinom erst dann, wenn Invasion nachgewiesen ist.

Bei H a m p e r l , K a u f m a n n und O b e r findet sich der Name "carcinoma in situ". Diese Bezeichnung wurde 1932 von B r o d e r s eingeführt.

Nach Meinung der Autoren bestehen zwischen dem Oberflächenkarzinom und dem echten Krebs nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Unterschiede.

Zur Entstehung des Oberflächenkarzinoms bemerken sie folgendes: Die gewöhnlichen Epithelneubildungen haben die gleiche Lokalisation wie das Oberflächenkarzinom. Das histologische Bild ist jedoch verschieden. Das Oberflächenkarzinom zeigt "Unruhe" des Epithels, was bei regenerativen Vorgängen nicht vorzufinden ist. Während sich nun die Epithelneubildungen entwicklungsmässig verfolgen liessen, konnten ähnliche Befunde für das Oberflächenkarzinom nicht erhoben werden. Lediglich in einem Falle fand sich ein "Übergangsstadium", das in der tiefen Epithelschicht das Bild eines "carcinoma in situ", in den oberen Schichten dagegen normales Epithel aufwies. Daher vermutet H a m p e r l , dass das Oberflächenkarzinom in den Epithelneubildungen beginnt, wobei er offenlässt, wann diese Entwicklung zum Oberflächenkarzinom einsetzt. Es tauchte nun die Frage auf, warum solche Übergänge so selten zu sehen sind. H a m p e r l möchte als Grund vielleicht eine sehr rasche Umwandlung annehmen.

Von J. H. M ü l l e r wurde 1941 vorgeschlagen, das Oberflächenkarzinom als "Gruppe O" zu bezeichnen. Dieser Vorschlag wurde 1950 auf dem Internationalen Gynäkologenkongress in New York angenommen. In den Statistiken erscheint nunmehr den Stadien I bis IV vorangestellt die Gruppe O.

Bei der Diskussion des Oberflächenkarzinoms ergibt sich immer wieder die Frage nach den eventuellen Zusammenhängen zwischen dem Oberflächenkarzinom und dem Portiokarzinom. Damit ist zugleich die Frage der Entstehung des Portiokarzinoms gestellt, die im Folgenden kurz erörtert werden soll.

H i n s e l m a n n glaubt, dass das Portiokarzinom nicht auf normaler Haut entsteht, vielmehr wie er betont, "grundsätzlich und ausnahmslos auf pathologisch veränderter Haut". Leukoplakie, Leukoplakiegrund und Felderung nennt er - wie schon erwähnt - "Matrixbezirke". Vom einfach atypischen Epithel über

das gesteigert atypische Epithel führt der Weg zum Portiokarzinom, der stets durchlaufen werden muss.

Zwischen der Leukoplakie und dem Karzinom bestehen auch nach von Franqué Beziehungen. Nach seiner Auffassung ist die Leukoplakie nicht immer "präkanzerös", doch sei "der allmähliche Übergang in verdächtige und schliesslich als präkanzerös zu bezeichnende Bilder und zuletzt in ausgesprochenes Karzinom verhältnismässig häufig".

Schiller nennt "präkanzerös" nur solche Veränderungen, die obligat zu einem Krebs führen. Von Franqué fasst den Begriff weiter, indem er ihn auch dann schon anwendet, wenn höchstwahrscheinlich mit einer malignen Entartung zu rechnen ist.

Die Feststellung von atypischen Epithelien am Rande von Mikrokarzinomen veranlassen Mestwerdt ebenfalls zu der Annahme, dass das Portiokarzinom aus dem atypischen Epithel hervorgeht. Aber es liege nicht fest, dass aus einem atypischen Epithel immer ein Karzinom resultiert. Der Begriff einer obligaten Präkanzerose träfe nicht zu, es könne sich ebenso um reversible oder stationär bleibende Veränderungen handeln.

Wie bereits bemerkt, sind R. Meyer und Schiller anderer Anschauung. Sie machen die Karzinomdiagnose nicht von dem invasiven Wachstum abhängig. Daher ist das stark atypische Epithel für sie schon Karzinom, und zwar das präinvasive Stadium desselben. (Das nennt Glatthaar die "Rechtsverschiebung des Karzinombegriffes".) Das einfach atypische Epithel hingegen ist nicht in Zusammenhang mit der Karzinomentstehung zu bringen. "Der Übergang von der normalen zur Karzinomzelle vollzieht sich" wie Schiller sagt "schlagartig. Wenn es auch scheint, als würden präkanzeröse Veränderungen selbst zum Karzinom überleiten, so bleibt trotzdem noch der letzte entscheidende Schritt einer Wesensänderung, die der Zelle schlagartig einen vollkommen veränderten biologischen Charakter verleiht."

Bei der Entstehung des Portiokarzinoms spricht Limburg von einem diphasischen und einem monophasischen Wachstum. Ein Oberflächenkarzinom könne nach verschiedener Zeitdauer in ein invasives Stadium übergehen (diphasisch). Das monophasische Wachstum zeigt sofort Tiefenwucherung aus den basalen Zellen

eines intakten Epithels. L i m b u r g vermutet, dass die monophasische Entwicklung zu den schnell wachsenden Karzinomen führt.

Ebenso äussert W e s p i Zweifel darüber, dass das Oberflächenkarzinom in allen Fällen dem echten Krebs vorangeht. Man dürfe nicht ausser acht lassen, dass ein Karzinom auch aus einem anscheinend gesunden Gewebe hervorgehen kann. Er nennt das Beispiel des Vulvakarzinoms, dem eine Kraurosis vulvae vorausgehen kann, das aber auch auf normaler Haut angetroffen wird.

Zwei Arten von Karzinomen am Collum uteri hält auch F e y r t e r für möglich, und zwar einmal die echten Karzinome, die als "Drama in einem Akt" und wie er weiter sagt "über Nacht wie Pilze aus dem Boden schiessen" und zweitens das Oberflächenkarzinom, das in einer zweiten Phase schliesslich zum invasiven Karzinom wird. Dem Collumkarzinom muss demnach also nicht unbedingt ein Oberflächenkarzinom vorhergehen.

R u n g e glaubt nicht an das "Drama in einem Akt", das Karzinom entstehe aus Entwicklungsreihen.

Nach G l a t t h a a r entwickelt sich der Krebs stets auf verändertem Gewebe. Er stimmt demnach in diesem Punkt mit H i n s e l m a n n überein.

Für die Karzinomgenese gibt er folgende interessante Erklärung: Die ihrer Ursache nach verschiedenen regenerativen Prozesse im Bereich des äusseren Muttermundes kommen besonders während der Geschlechtsreife sehr häufig vor. Bei den Epithelneubildungen, besonders bei indirekter Metaplasie, entsteht nicht sofort normales Plattenepithel, sondern ein niedrig differenziertes Epithel. Durch exogene oder endogene Momente bedingt, können weitere Entdifferenzierungen vor sich gehen. Es besteht zwar noch die Möglichkeit der Ausreifung, aber auch die Gefahr, dass noch niedrigere Differenzierungsgrade erreicht werden. G l a t t h a a r spricht in diesen Fällen von "pathologischen Epithelvarianten", die Vorstadien des Portiokarzinoms sein können und fasst diesen Vorgang auf "als fortschreitenden intraepithelialen Entdifferenzierungsprozess, dessen Endstadium ein zytologisch durchaus karzinomähnliches Epithel bildet".

2. Das Mikrokarzinom

Die Bezeichnung "Mikrokarzinom" stammt von M e s t w e r d t . Er verwendete sie 1946 erstmals für Karzinome, die am äusseren Muttermund am Übergang zum Zervikalkanal lokalisiert sind und deren Ausdehnung mikroskopisch messbar ist. Im Gegensatz zum Oberflächenkarzinom breiten sie sich nicht nur flächenhaft aus, sondern dringen gleichzeitig in das Bindegewebe vor, womit häufig auch ein frühzeitiges Einbrechen in die Lymph- und Blutkapillaren verknüpft sei. Das entscheidende Kriterium ist für M e s t - w e r d t das Tiefenwachstum. Er gibt als Grenze dafür nicht mehr als 5 mm an und betrachtet das Mikrokarzinom als "Brücke zwischen dem atypischen Epithel, aus dem es offenbar hervorgegangen ist, und dem Makrokarzinom, zu dem es führt".

Das Mikrokarzinom ist selten. M e s t w e r d t gibt pro Jahr 7 bis 8 Fälle an. Um das 35. Lebensjahr liegt seine grösste Häufigkeit. Auf Grund der Feststellung, dass das atypische Epithel meist zwischen dem 2o. und 3o. Lebensjahr vorkommt, vermutet M e s t w e r d t , dass ein Teil des atypischen Epithels sich über das Mikrokarzinom zum echten Krebs entwickelt, dessen Gipfelpunkt um das 45. Lebensjahr liegt.

L i m b u r g hält die Bezeichnung Mikrokarzinom nicht für nötig. Sobald das Epithel in das Stroma einwachse, käme nur noch Stadium I in Frage, ganz gleich wie tief die Wucherung bereits reiche. Auch K o t t m e i e r stimmt ihm zu. Der Begriff Mikrokarzinom erscheint ihm unglücklich.

Von H a m p e r l und Mitarbeitern wird das Mikrokarzinom nicht als echter Krebs angesehen, vielmehr den Veränderungen des Oberflächenkarzinoms zugeordnet. Zu dieser Annahme kommen sie auf Grund ihrer Untersuchungen, die für beide das gleiche histologische Bild mit Kern- und Zellunruhe, Mitosenreichtum und Mitoseanomalien ergaben, und somit lediglich die Einwucherung des Epithels in das Stroma eine Unterscheidung zuliess. Da diese ihre Feststellungen sich nur auf Schwangere erstrecken, lassen sie die Frage offen, ob ihre Annahme auch für die sonst diagnostizierten Mikrokarzinome richtig ist.

Eine Sondergruppe für Mikrokarzinome schlagen S c h i n z und U e h l i n g e r vor. Sie unterteilen das Stadium 0

in ein Stadium Oα bzw. o,1 (Epithelatypien und Präkanzerosen) und in ein Stadium Oβ oder o,2 für das Mikrokarzinom.

Grundsätzlich hat H. J. M ü l l e r gegen die Einführung einer besonderen Gruppe nichts einzuwenden. Diese sei jedoch nicht dem Stadium O,sondern richtiger dem Stadium I anzugliedern. Auf alle Fälle müsse das Mikrokarzinom und das Oberflächenkarzinom streng auseinandergehalten werden.

Einen anderen Weg geht L a a s , wenn er zwischen Gruppe O und Gruppe I ein Stadium "O - 1" einfügt für das Mikrokarzinom. Die Stadien O und "O - 1" nennt er "Knospenstadium" oder "Karzinogemma".

B a n i e c k i meint ebenfalls, dass das Mikrokarzinom nicht in die Gruppe O gehöre, da es ein histologisch fortgeschritteneres Stadium sei. Ihm schliessen sich R u n g e und S t o l l an.

3. Verlaufsmöglichkeiten des Oberflächenkarzinoms

Das Oberflächenkarzinom hat nach H e l d drei Verlaufsmöglichkeiten:

a) Es kommt zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms
b) Das Oberflächenkarzinom bleibt über verschieden lange Zeit unverändert bestehen
c) Es tritt eine Rückbildung ein.

ad a) T r e i t e nahm seinerzeit an, dass dem präinvasiven Stadium obligatorisch das invasive Wachstum folge, wobei er allerdings das präinvasive Stadium zeitlich nicht festlegt, da, wie er glaubt, mehrere Faktoren hierbei eine Rolle spielen.

Dieser Standpunkt hat sich jedoch als unhaltbar erwiesen. Die Untersuchungen der folgenden Jahre haben zwar gezeigt, dass aus einem Oberflächenkarzinom ein invasives Karzinom hervorgehen kann, nicht aufrechterhalten liess sich jedoch die Ansicht, dass eine maligne Entartung zwangsläufig eintreten müsse.

Deshalb gibt F e y r t e r seinem sog. Oberflächenkarzinom den Namen "virtuelles Karzinom", womit zum Ausdruck

gebracht werden soll, dass die Möglichkeit einer Tiefenwucherung besteht, dass seine "reale Malignität" aber auch ausbleiben kann.

Weiter halten G l a t t h a a r , L i m b u r g und W e s p i , H a m p e r l und Mitarbeiter, sowie K o t t m e i e r einen Übergang für möglich. Ebenso B a n i e c k i . G a l v i n und T e L i n d e berichten über eine Reihe von Fällen verschiedener Beobachter, die in ein invasives Karzinom übergingen.

ad b) Dass das Oberflächenkarzinom verschieden lange Zeit unverändert bestehen bleiben kann, halten viele Autoren für möglich. G l a t t h a a r macht darauf aufmerksam, dass diese Tatsache jedoch nicht dazu berechtigt, die Malignität der Zelle in Frage zu stellen. Nach den Angaben des gleichen Autors beobachtete W e s p i Latenzzeiten von 9 und 10 Jahren, S m i t h und P e m b e r t o n von 12 Jahren, S c i p i a d e s und S t e v e n s o n von 1/2 bis 9 Jahren, während er selbst eine Latenz von mindestens drei Jahren feststellte.

F e y r t e r hält es für möglich, dass die Malignität überhaupt ausbleiben kann.

ad c) Die Reversibilität des Oberflächenkarzinoms ist umstritten. Sie wird von H e l d , W e s p i , H a e f e l i und K o t t m e i e r beobachtet. G l a t t h a a r erwartet beim Oberflächenkarzinom keine Rückbildung mehr. Nach seiner Meinung ist die Entdifferenzierung bis zum Stadium des atypischen Epithels reversibel, die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung würde aber im Bereich des atypischen Epithels schnell abnehmen. Daher fordert er, dass das Oberflächenkarzinom schon als Karzinom angesehen wird mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen.

F e y r t e r hält eine Rückbildung des Oberflächenkarzinoms ebenfalls für nicht bewiesen.

4. Diagnose

Zur Diagnose des Oberflächenkarzinoms stehen dem Gynäkologen die gleichen Untersuchungsmethoden zur Verfügung wie für das Collumkarzinom selbst. Es kommen die Kolposkopie, die Zytodiagnostik nach P a p a n i c o l a o u , die Probeexzision, die Schiller'sche Jodprobe und die Essigsäureprobe zur Anwendung.

Die Annahme eines Oberflächenkarzinoms ist, wie L i m b u r g bemerkt, nur dann gerechtfertigt, wenn das Serienschnittverfahren keine Wucherung in das Bindegewebe ergab. Er unterstreicht dies durch den Hinweis auf eine Mitteilung von G a l v i n und T e L i n d e , die bei der postoperativen histologischen Untersuchung unter 75 Ca in situ nur 2o echte Oberflächenkarzinome fanden.

Die Diagnose der frühen Karzinomstadien wird dadurch erschwert, dass es auch eine gutartige Wucherung des Epithels in die Tiefe gibt, und zwar "in Form des von R. M e y e r und F r a n k l beschriebenen dritten Stadiums der Erosionsheilung". (S c h i l l e r)

R u n g e fordert für das Oberflächenkarzinom, dass der Epithelbelag "hormontaub" sein müsse. Darunter versteht er, dass die Atypie der Zellen sowohl im Zyklusablauf als auch bei Oestrogengaben fortbesteht.

Für die Krebsberatung wird von L i m b u r g folgender Untersuchungsweg empfohlen: Zunächst die gynäkologische Untersuchung und die Spekulumuntersuchung mit Zytodiagnostik. Liegt eine mit unbewaffnetem Auge erkennbare Veränderung der Portio vor, so wird kolposkopiert und evtl. eine Probeexzision zur histologischen Begutachtung durchgeführt.

Hier sei kurz auf die "Auflichtmikroskopie" hingewiesen, die in der Wiener Klinik entwickelt wurde. G r ü n b e r g e r sieht den Vorteil dieses Verfahrens darin, dass die Untersuchung der ganzen Portio an der lebenden Frau wiederholt und ohne operativen Eingriff möglich ist. Das dabei verwendete "Kolpomikroskop" gestattet eine Besichtigung der Portio bei 14o-facher Vergrösserung. Nach dem Bericht von G r ü n b e r g e r ist diese Untersuchungsmethode zwischen das

Verfahren nach Papanicolaou und die histologische Untersuchung einzuordnen. Dass nur die oberste Zellschicht sichtbar gemacht werden kann, bedeutet einen Nachteil gegenüber der histologischen Diagnostik. Andererseits wird bemerkt, dass die histologische Untersuchung sich auf eine Probeexzision beschränkt, während das Kolpomikroskop die ganze Portio übersehen lässt.

Bei der Erhebung der Anamnese werden Blutungsstörungen, Kohabitationsblutungen und Fluor angegeben, oft ist aber der Verlauf des Oberflächenkarzinoms völlig symptomlos (Treite, Held). Younge und Mitarbeiter finden in 46 % ihrer Fälle keinerlei Symptome. Die übrigen Patientinnen klagen über Fluor und Blutungen.

Das Durchschnittsalter der Frauen mit Oberflächenkarzinom liegt wesentlich niedriger als das beim echten Collumkarzinom, dessen Gipfelpunkt im allgemeinen zwischen 45 und 48 Jahren angegeben wird. Für das Oberflächenkarzinom dagegen errechnet Treite ein Durchschnittsalter von 39 Jahren, Galvin und TeLinde finden 37,1 Jahre, Pund 37,7 Jahre und Younge 38,7 Jahre.

Die Fragestellung: Oberflächenkarzinom oder nicht, bedeutet in jedem Falle eine verantwortungsvolle Entscheidung für den Untersucher, da die zur Verfügung stehenden diagnostischen Kriterien eine eindeutige Antwort oft nicht zulassen. Die Bestrebungen gehen deshalb dahin, neue Methoden zu finden, die diese Schwierigkeiten beheben können. Nachstehend sei daher auf die "Gewebezüchtung" von Glatthaar und die "anaerobe Glykolyse" von Limburg und Uhlmann hingewiesen.

Glatthaar versuchte, die einzelnen Epithelveränderungen in der Kultur zum Wachsen zu bringen, um aus der Art und Stärke des Wachstums, sowie aus dem Verhalten zum Milieu entsprechende Schlüsse ziehen zu können. Seine Ergebnisse fasst er folgendermassen zusammen:
"Das normale, das abnorme und das unruhige Plattenepithel der Portio lassen sich in der Kultur zwar überlebend erhalten, gehen aber im allgemeinen nicht an. Erst das atyp.Epithel der Portio zei

deutliches Wachstum, meist in Form solider Epithelfortsätze. Der gleiche Wachstumstyp aber noch gesteigerte Wachstumsintensität ist beim Oberflächenkarzinom zu beobachten. Die Zahl der Wachstum aufweisenden Kulturen ist beim Oberflächenkarzinom deutlich grösser als beim atypischen Epithel, umfasst aber auch im günstigsten Falle nicht mehr als ca. 5o % der angelegten Kulturen. Beim manifesten Karzinom ist die Wachstumstendenz nicht intensiver als beim Oberflächenkarzinom." Daraus zieht G l a t t h a a r den Schluss, dass das Oberflächenkarzinom schon karzinomatös ist.

Eine weitere experimentelle Untersuchung führen L i m b u r g und U h l m a n n durch. Sie bestimmen den Gewebsstoffwechsel von benignen und malignen Veränderungen in der Warburg-Apparatur. Die Glykolysemessung wird unter anaeroben Bedingungen vorgenommen, wobei der beim Oberflächenkarzinom gefundene Wert identisch ist mit dem beim echten Karzinom festgestellten, wie er von W a r b u r g angegeben wurde. Die Untersucher werten dieses Ergebnis als biologischen Beweis für die Existenz eines nichtinvasiven Karzinoms.

5. Therapie

Nach G l a t t h a a r ist beim Oberflächenkarzinom die einfache Hysterektomie indiziert. Seiner Meinung nach besteht bei der hohen Portioamputation die Gefahr eines Rezidivs. Er bezeichnet sie jedoch als ideale konservative Methode, deren Anwendung eine ständige weitere Beobachtung voraussetzt.

Bei Mitbeteiligung des Zervikalkanals ist auch H e l d der Ansicht, dass die einfache abdominale oder vaginale Hysterektomie durchgeführt werden soll. Trifft dies nicht zu, liegt also ein isolierter Befall der Portio vor, dann kommt bei Patientinnen unter 35 Jahren die hohe Portioamputation mit folgender Serienverarbeitung des Präparates in Frage, jenseits des 35. Lebensjahres jedoch auch in diesem Falle totale abdominale oder vaginale Operation; sofern der Allgemeinzustand eine Operation nicht zulässt, evtl. nur hohe Portioamputation oder Radiumbestrahlung.

Ähnlicher Ansicht ist W e s p i . Er befürwortet die hohe Portioamputation. Da der Zervikalkanal jedoch häufig mitbefallen ist, bevorzugt er bei Patientinnen über vierzig Jahren die einfache Totalexstirpation.

Falls das Oberflächenkarzinom auf die Portio beschränkt ist, kommt nach L i m b u r g die hohe Portioamputation in Betracht, besonders bei Frauen unter dreissig Jahren, sonst am besten einfache vaginale oder abdominale Totalexstirpation. Sofern sich darnach invasives Wachstum am Präparat herausstellt, wird die Röntgenbestrahlung angeschlossen.

Im Gegensatz dazu äussert F e y r t e r , dass die hohe Portioamputation in jedem Lebensalter genüge, sofern der Zervikalkanal nicht ebenfalls betroffen ist. M a r t i u s macht auf die Zervixausschabung aufmerksam, die mit der Portioamputation verbunden sein muss. Sobald die Veränderungen auf die Zervix übergegriffen haben, hält er auch in jüngeren Lebensjahren die Exstirpation des Uterus für notwendig.

S c h u b e r t gibt die flache Portioamputation an. Bei isoliertem präinvasivem Karzinom der Zervix kommt die hohe Zervixamputation in Frage.

Eine ganz andere Ansicht vertritt K o t t m e i e r , er zieht nämlich die Konisation einer Portioamputation vor. Sofern die histologische Untersuchung des Conus postoperativ ein invasives Karzinom ergibt, wird die entsprechende Behandlung eingeleitet. Fehlt dagegen jede Tiefenwucherung, so genügt eine weitere Kontrolle der Patientin. K o t t m e i e r berichtet, dass er bis jetzt in keinem Falle nach Konisation die Entwicklung eines invasiven Karzinoms beobachtet habe.

R u n g e lehnt ebenfalls die Entfernung der Gebärmutter ab, da die Therapie schwieriger wird, wenn sich am Operationspräparat invasives Wachstum herausstellt.

Von H i n s e l m a n n wurde bereits weiter oben gesagt, dass er nicht nur das gesteigert atypische Epithel entfernt, sondern auch das einfach atypische, und zwar durch die flache Portioamputation.

Abschliessend ist noch auf die Behandlung des Oberflächenkarzinoms während der Schwangerschaft einzugehen.

E p p e r s o n und Mitarbeiter beobachteten in verschiedenen Fällen Oberflächenkarzinome während der Schwangerschaft, die histologisch gesichert waren. Eine Karzinombehandlung wurde nicht durchgeführt. Die vorgenommenen Kontrollen ergaben später völlig normale Befunde.

Auch C a r t e r meint, dass während der Schwangerschaft konservatives Verhalten angebracht sei, sofern ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden kann. Allerdings sei sorgfältige Weiterbeobachtung der Patientinnen unerlässlich.

L i m b u r g ist anderer Ansicht. Er berichtet über zwei Fälle, von denen das eine Oberflächenkarzinom im Wochenbett noch bestand und das andere beginnende Invasion zeigte. So kommt er zu dem Schluss, dass auch in der Schwangerschaft eine Therapie notwendig sei, und zwar die Portioamputation, bei fortgeschrittener Schwangerschaft evtl. Zuwarten bis nach der Entbindung.

Die Therapie des Mikrokarzinoms besteht nach M e s t w e r d t in vaginaler Uterusexstirpation in einfacher oder erweiterter Form.

L i m b u r g und R u n g e schlagen die gleiche Therapie vor, wie sie im Stadium I des Collumkarzinoms durchgeführt wird.

Zusammenfassung

Unter Beachtung der Richtlinien zum "Annual report on the results of treatment in carcinoma of the uterine cervix" wird die Statistik der Uteruskarzinome dargestellt und damit die früheren Arbeiten fortgesetzt.

Das Krankengut umfasst in den Jahren 1945 bis 1950 insgesamt 479 Collumkarzinome und 104 Corpuskarzinome. An der Würzburger Klinik wird die abdominale bzw. vaginale Totalexstirpation mit nachfolgender Röntgenbestrahlung durchgeführt. Bei einer primären Operationsmortalität von 0,0 % stellt sich die relative Leistungsziffer der abdominalen Methode beim Collumkarzinom auf 56,3 %, die der vaginalen Methode auf 50,6 %. Die Ergebnisse beim Corpuskarzinom sind 78,95 % bzw. 79,3 %. Einen Überblick über die Heilungsergebnisse vermitteln die relativen und absoluten Heilungsziffern. Von 583 beobachteten Patientinnen mit Uteruskarzinom erreichen 228 die Fünfjahresheilung = 39,11 %. Für das Collumkarzinom allein beträgt die absolute Heilungsziffer 36,12 %, für das Corpuskarzinom 52,88 %.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Frage des Oberflächenkarzinoms. Nach einem einleitenden geschichtlichen Rückblick und einer Besprechung des histologischen Bildes folgt eine allgemeine Diskussion, die trotz ihrer Vielseitigkeit zwei grosse Richtungen erkennen lässt. Auf der einen Seite wird die Forderung aufgestellt, dass die Diagnose "Karzinom" nur dann berechtigt sei, wenn invasives Wachstum nachzuweisen ist. Man lehnt daher den Begriff des Oberflächenkarzinoms ab und spricht von karzinomähnlichem Epithel. Auf der anderen Seite ist man der Ansicht, dass von einem Karzinom nicht erst die Rede sein kann, wenn bereits Infiltration vorliegt, sondern schon dann, wenn lediglich die Veränderung der Gewebestruktur und die Veränderung in den Zellen sichtbar ist, mithin das dritte Kennzeichen des Karzinoms, nämlich das infiltrierende Wachstum noch fehlt. So entsteht der Begriff des präinvasiven Karzinoms.

Im Verlauf der Diskussion werden mögliche Zusammenhänge zwischen Oberflächenkarzinom und echtem Karzinom erörtert und gleichzeitig die Frage der Entstehung des Portiokarzinoms berührt. Verschiedene Autoren nehmen an, dass der Portiokrebs immer auf veränderter Haut entstehe, andere hingegen vermuten, dass ein Karzinom sich auch auf normaler Haut entwickeln könne, dass also nicht jedem Portiokarzinom ein Oberflächenkarzinom vorauszugehen braucht. Als Brücke zwischen Oberflächenkarzinom und invasivem Karzinom wird das Mikrokarzinom bezeichnet, dessen Zuordnung zur Gruppe I oder zu den Veränderungen des Oberflächenkarzinoms umstritten ist. Im weiteren werden die Verlaufsmöglichkeiten des Oberflächenkarzinoms besprochen, besonders der Übergang in das invasive Stadium. Früher wurde die Meinung vertreten, dass er sich obligatorisch vollziehe, heute ist man der Auffassung, dass die Karzinomentstehung aus dem Oberflächenkarzinom wohl möglich ist, aber nicht unbedingt eintreten muss. Die Feststellung, dass das Oberflächenkarzinom lange unverändert bestehen bleibt, wird von vielen Autoren gemacht, wobei die Angaben über die beobachteten Latenzzeiten schwanken. Die Möglichkeit einer Reversibilität ist sehr in Frage gestellt. Eine endgültige Entscheidung über die Frage, ob ein Oberflächenkarzinom vorliegt oder nicht, lassen die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nicht in jedem Falle zu. Man ist daher bestrebt, neue diagnostische Kriterien zu finden, um die vorhandenen Schwierigkeiten in der Diagnosestellung zu beheben. In diesem Zusammenhang sind die Gewebezüchtung und die anaerobe Glykolyse zu erwähnen. Aus dem unterschiedlichen Standpunkt der einzelnen Autoren zur Frage des Oberflächenkarzinoms ergeben sich die verschiedenen therapeutischen Konsequenzen.

Herrn Professor Dr. B u r g e r darf ich für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Gerne danke ich auch Herrn Dr. R u m m e l für seine freundliche Anleitung und Hilfe bei der Anfertigung vorliegender Arbeit.

Literaturverzeichnis

Baniecki, H.: Verh.d.Dtsch.Ges.f.Pathol.,118 (Hannover 1951)

Broders, A.C.: zit.b. Younge: Amer.J.Obstetr. 58 (1949), 867

Büchner, F.: Verh.d.Dtsch.Ges.f.Pathol.,123 (Hannover 1951)

Carter, B., K. Cuyler, W.L.Thomas, R.Creadick,R.Alter: Amer.J.Obstetr. 64 (1952), 833

Döderlein, G.: Zbl.Gynäk. (1947), 1380

Dubrauszky, V.: Grundriss der pathologischen Anatomie u. Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane (München 1954)

Epperson, J.W.W., L.M.Hellman, G.A.Galvin, T.Busby: Amer.J.Obstetr. 61 (1951), 50

Feyrter, F.: Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 1628 und 1686

Franqué, v. O.: Zbl.Gynäk. (1927), 898

Galvin, G.A., R.W. TeLinde: Amer.J.Obstetr. 57 (1949), 15

Glatthaar, E.: Studien über die Morphogenese des Plattenepithelkarzinoms der Portio vaginalis uteri (Basel 1950)

Oncologia 5 (1952) 196

Mschr.f.Geburtsh. 128 (1949), 25

Graham, R.M., J.V. Meigs: Amer.J.Obstetr. 64 (1952), 1159

Grünberger, V.: Zbl.Gynäk. (1951), 85

Hamperl, H., C. Kaufmann, K.G. Ober: Arch.Gynäk. 184 (1954), 181

Haefeli, K.: zit.b. Glatthaar: Oncologia 5 (1952), 196

Held, E.: Arch.Gynäk. 183 (1953), 323

Oncologia 5 (1952), 293

Hinselmann, H.:	Neue Dtsch.Klinik 14 (1937), 717
	Klin.Wschr. (1930), 1507
	zit.b. Dietel u. Focken: Geburtsh.u.Frauenhk. 15 (1955), 593
	zit.b. Limburg: Dtsch.med.Wschr. 79 (1954), 133
	zit.b.Mestwerdt: Atlas der Kolposkopie (Jena 1953)
	zit.b. Zinser: Zbl. Gynäk.(1949), 1164
Kottmeier, H.L.:	Oncologia 5 (1952), 243
	50. Tagung der Nordwestdt.Ges.f. Gynäk. Hamburg 1955 in Geburtsh.u.Frauenhk. 15 (1955), 869 u. "Der Krebsarzt" 10 (1955), 323 Bericht v.R.Ulm
Laas, E.:	50. Tagung der Nordwestdt.Ges.f. Gynäk. Hamburg 1955, "Der Krebsarzt" 10 (1955), 323 Bericht v.R.Ulm
Limburg, H.:	Oncologia 5 (1952), 300
	Dtsch.med.Wschr.79 (1954), 133,170
	49. Sitzung der Nordwestdt.Ges. f,Gynäk., Hamburg 1954, Geburtsh.u.Frauenhk. 14 (1954)1048
Martius, H.:	Dtsch.med.Wschr. 81 (1956), 226
Mestwerdt, G.:	Zbl.Gynäk. (1947), 198
	Zbl.Gynäk. (1948), 534
	Zschr.Geburtsh. 138 (1953), 174
	Atlas der Kolposkopie (Jena 1953)
Mestwerdt, G., Schuchardt, J.:	Zbl.Gynäk. (1949), 209
Meyer, R.:	Zschr.Geburtsh. 91 (1927), 464
Müller, J.H.:	Oncologia 6 (1953), 157
Pronai, K.:	Arch.Gynäk. 89 (1909), 596
Pund, E.R., J.B.Nettles, J.D.Caldwell, H.E.Nieburgs	Amer.J.Obstetr.55 (1948), 831

Rubin, I.C.:	zit.b.Younge: Amer.J.Obstetr. 58 (1949), 867
Runge, H.:	5o. Tagung der Nordwestdt.Ges.f. Gynäk. Hamburg 1955, "Der Krebsarzt" 1o (1955), 323 Bericht v.R.Ulm
Runge, H., Stoll, P.:	Dtsch.med.Wschr. 8o (1955) 1o69 u. 112o
Schauenstein, W.:	Arch.Gynäk. 85 (19o8), 576
Schiller, W.:	Virchows Arch. Bd. 263 (1927), 279 Zbl.Gynäk. (1928), 1562
Schinz, H.R., E. Uehlinger:	Oncologia 5 (1952), 146
Schottländer, J.:	Arch.Gynäk. 1oo (1913), 225
Schottländer, J., Kermauner F.:	zit.b.Schiller: Virchows Arch. Bd. 263 (1927), 279
Schubert, G.:	Dtsch.med.Wschr. 78 (1953), 1oo5
Stoeckel, W.:	Zbl.Gynäk. (1947), 2o4
Treite, P.:	Die Frühdiagnose des Plattenepithelkarzinoms am Collum uteri, (Stuttgart 1944)
Wacker, K.L.:	I.D. Würzburg 1956
Wespi, H.J.:	Oncologia 5 (1952), 192 Arch.Gynäk. 183 (1952), 4o1
Younge, P.A., A.T. Hertig, D.Armstrong:	Amer.J.Obstetr. 58 (1949), 867
Zinser, H.K.:	Zbl.Gynäk. (1949), 1164

Lebenslauf

Ich bin am 11. September 1924 in Neustadt/Weinstrasse geboren als Tochter des kfm. Angestellten Adolf Danner und seiner Ehefrau Frieda, geb. Heck. Nach dem Besuch der Volksschule leistete ich das Pflichtjahr ab und war anschliessend auf einem Büro tätig, bis ich 1944 in die Rüstungsindustrie dienstverpflichtet wurde. Nach dem Zusammenbruch erneut zur Arbeitsaufnahme aufgefordert, nahm ich eine Stelle im Haushalt an, die zeitlich eine Vorbereitung auf die höhere Schule erlaubte. Im Oktober 1946 trat ich in die siebte Klasse der Mädchenrealschule St. Magdalena in Speyer ein. Im achten und neunten Schuljahr besuchte ich die Mädchenoberrealschule in Neustadt, die ich 1949 absolvierte. 1950 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium in Freiburg. Nach dem zweiten Semester setzte ich das Studium in Würzburg fort. Hier legte ich im April 1953 die ärztliche Vorprüfung und im Oktober 1956 das Staatsexamen ab. Seit November war ich mit der Anfertigung vorliegender Arbeit beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Maria Danner

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KÖLLIKERSTRASSE 5